

SUMMARY.

The vapor-liquid equilibrium of the system water-pyridine was studied at 50° and 80°. The diagram of this system is shown in various textbooks as an example of extreme deviation from ideal behaviour with a partial pressure curve crossing the straight line of *Raoult's* law. In the present study the results of previous investigations were not confirmed. The measurements of *Zawidzki* and *Fowler* are inaccurate, especially at low water concentrations. The new measurements were tested with the equations of *Margules*, *van Laar* and *Redlich-Kister*.

Laboratorium für physikalische Chemie und Elektrochemie
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

194. Untersuchungen in der Chinuclidin-Reihe.

I. Mitteilung.

Synthese und C-Alkylierung des 1-Methyl-4-cyano-piperidins

von C. A. Grob und E. Renk¹⁾.

(II. VIII. 54.)

Vom Chinuclidin (I), welches eine dreizählige Symmetrieachse besitzt, leiten sich drei Monosubstitutionsprodukte ab, wobei die 2- und 3-ständigen Derivate zudem in enantiomorphen Formen auftreten können. Obschon das Chinuclidin selbst seit längerer Zeit bekannt ist, sind seine Derivate noch relativ wenig untersucht.

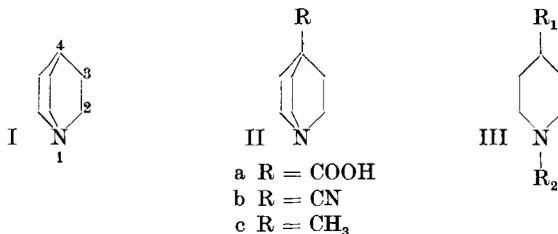
Im Zusammenhang mit theoretischen und pharmakologischen Studien benötigten wir alle drei stellungsisomeren Chinuclidincarbonsäuren, von welchen erst die 2-ständige Säure in der Literatur beschrieben ist²⁾. Wir haben uns deshalb in letzter Zeit mit der Entwicklung von Verfahren zur Herstellung dieser Säuren bzw. deren Nitrile befasst und beschreiben in dieser und der folgenden Mitteilung die erste Synthese der bisher unbekanntenen 4-Chinuclidin-carbonsäure (IIa).

Zur Zeit des Abschlusses dieser Arbeit waren noch keine 4-ständigen Chinuclidinderivate in der Literatur beschrieben worden. Seither ist das 4-Methyl-chinuclidin (IIc), auf welches wir in der zweiten

¹⁾ Auszug aus der Dissertation *E. Renk*. Erscheint demnächst.

²⁾ *V. Prelog & E. Cerkovnikov*, A. **532**, 83 (1937); A. **545**, 259 (1940); *M. V. Rubtsov & M. I. Dorokhova*, Doklady Akad. Nauk S.S.S.R. **88**, 843 (1953), zitiert nach Chem. Abstr. **48**, 3975 (1954).

Mitteilung zurückkommen werden, von *R. Lukeš & M. Ferles*¹⁾ hergestellt worden.



Zur Bereitung der 4-Chinuclidin-carbonsäure (IIa) bzw. des entsprechenden Nitrils IIb schien uns die aufeinanderfolgende C- und N-Alkylierung eines 4-Carbalkoxy- oder 4-Cyanopiperidins III ($R_1 = \text{COOAlk}$ bzw. CN ; $R_2 = \text{H}$ oder Alkyl) mit einem Äthylen-derivat $\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$ aussichtsreich. Ein Verfahren zur Alkylierung sekundärer Säuren ist von *B. E. Hudson & Ch. R. Hauser*²⁾ angegeben worden. Da diese Methode aber die Verwendung des etwas schwer zu handhabenden Triphenyl-Natriums vorsieht, entschlossen wir uns, die Alkylierung des reaktionsfähigeren Nitrils III ($R_1 = \text{CN}$) zu untersuchen. Bei Vorversuchen zeigte sich ferner, dass in Anwesenheit einer sekundären Aminogruppierung (III; $R_2 = \text{H}$) Komplikationen auftreten, was uns veranlasste, 1-Methyl-4-cyano-piperidin (III; $R_1 = \text{CN}$, $R_2 = \text{CH}_3$) als alkylierbare Komponente zu verwenden.

Die Synthese dieser Verbindung gelang auf zwei Wegen ausgehend von Isonicotinsäure-methylester (IV)³⁾. Nach dem ersten Verfahren wurde dieser Ester auf bekanntem Wege in Isonicotinsäureamid (V)⁴⁾ übergeführt, welches bei der Druckhydrierung über *Raney*-Nickel das noch nicht beschriebene Isonipecotinsäureamid (VI) lieferte. Beim Versuche, aus dem Hydrochlorid dieser Base mittels Thionylchlorid Wasser abzuspalten, konnten nur geringe Mengen des gesuchten Nitrils VII als Pikrat isoliert werden. Da die geringe Ausbeute offensichtlich mit dem Vorliegen einer sekundären Aminogruppe in VI zusammenhing, wurde diese Verbindung am Stickstoff methyliert. Zu diesem Zwecke erwies sich Methyljodid als ungeeignet, weil damit nur das quaternäre Salz VIII entstand. Hingegen konnte das gewünschte N-Methyl-isonipecotinsäureamid (IX) glatt durch reduktive Methylierung von VI mit Formaldehyd über *Raney*-Nickel erhalten werden.

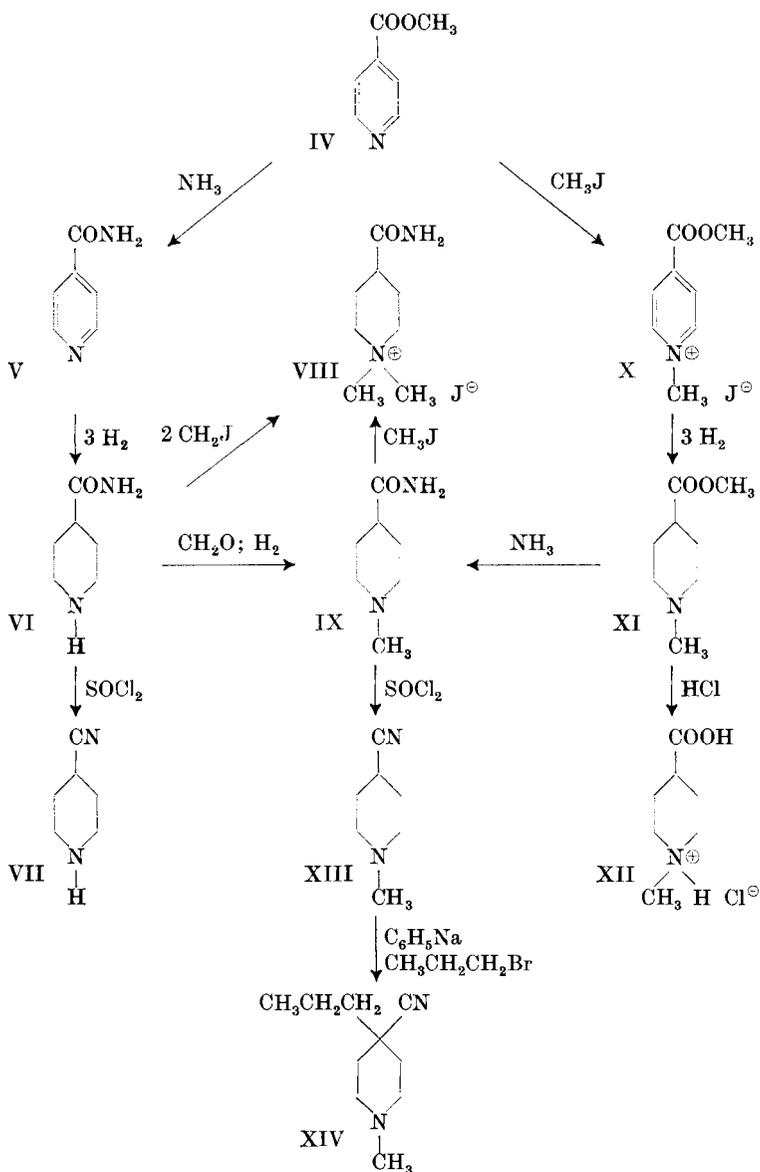
¹⁾ Collection Czechoslov. Chem. Commun. **18**, 818 (1953).

²⁾ Am. Soc. **62**, 2457 (1940).

³⁾ Wir danken auch an dieser Stelle der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG.*, Basel, für die Überlassung grösserer Mengen dieser Verbindung.

⁴⁾ *R. Camps*, Arch. Pharm. **240**, 345 (1902); *B. Prijs, A. H. Lutz & H. Erlenmeyer*, Helv. **31**, 571 (1948).

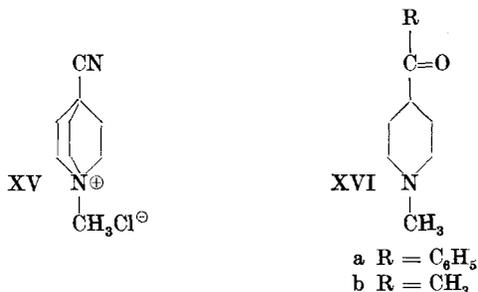
Die Herstellung des N-methylierten Amids IX gelang ebenfalls über den N-Methyl-isonipecotinsäure-methylester (XI), welchen bereits *J. V. Supniewski & M. Serafinówna*¹⁾ durch Hydrierung des Methojodides X des Isonicotinsäure-methylesters (IV) über Platin erhalten haben. Anstatt Platin verwendeten wir jedoch *Raney-Nickel* unter Zusatz von Triäthylamin in Anlehnung an die Methode



¹⁾ Arch. Chem. Farm. 3, 109 (1936), zitiert nach Chem. Abstr. 33, 7301 (1939).

von *J. A. Barltrop & D. A. H. Taylor*¹⁾ zur Hydrierung von Methojodiden heterocyclischer Basen. Der auf diese Weise leicht erhältliche ölige Ester XI lieferte bei der Hydrolyse mit Salzsäure das bekannte kristalline Hydrochlorid der 1-Methyl-isonipecotinsäure XII²⁾. Bei der Behandlung des Esters XI mit methanolischem Ammoniak bei 100° entstand das bereits auf obigem Wege erhaltene N-Methyl-isonipecotinsäureamid (IX). Nach unseren Erfahrungen eignet sich aber der erste Weg besser zur Herstellung grösserer Mengen dieser Verbindung. Diese wurde durch Erhitzen mit Thionylchlorid in Benzol glatt in das gewünschte 1-Methyl-4-cyano-piperidin (XIII) übergeführt.

Im Hinblick auf die geplante doppelte Alkylierung dieses Nitrils XIII zum 4-Cyano-chinuclidinium-chlorid (XV), worüber in der folgenden Mitteilung berichtet wird, wurden vorerst geeignete Bedingungen für die C-Alkylierung mittels Propylbromid ermittelt. Von den in Frage kommenden basischen Kondensationsmitteln wie Natriumamid in siedendem Benzol³⁾ oder flüssigem Ammoniak⁴⁾, Lithiumdiäthylamid in Äther³⁾, sowie Phenylnatrium in Benzol⁵⁾ schien uns letzteres für den vorgesehenen Zweck am geeignetsten.



Das Nitril XIII wurde mittels einer aus Chlorbenzol und Natrium hergestellten Suspension von Phenylnatrium in Benzol in das entsprechende Natriumsalz übergeführt und mit Propylbromid kondensiert. Dabei entstand 1-Methyl-4-propyl-4-cyano-piperidin (XIV) in ca. 65-proz. Ausbeute. Bei dieser Reaktion konnten geringe Mengen eines Ketons der Zusammensetzung C₁₃H₁₇NO isoliert werden. Es lag vermutlich das 1-Methyl-4-benzoyl-piperidin (XVIa) vor, welches durch Anlagerung von Phenylnatrium an die Nitrilgruppe von XIII und nachträgliche Hydrolyse entstanden sein dürfte. Im Einklang

¹⁾ Soc. 1951, 108.

²⁾ *R. L. Clarke, A. Mooradian, P. Lucas & T. J. Slawson*, Am. Soc. **71**, 2821 (1949).

³⁾ *K. Ziegler & H. Ohlinger*, A. **495**, 84 (1932).

⁴⁾ *F. W. Bergstrom & R. Agostinho*, Am. Soc. **67**, 2152 (1945); *C. H. Tilford, M. van Campen & R. S. Shelton*, Am. Soc. **69**, 2902 (1947); **71**, 1705 (1949).

⁵⁾ *R. Bockmühl & G. Ehrhart*, D.R.P. 622 875, *Friedländer* **21**, 236 (1934); D.R.P. 622 357, *Friedländer* **21**, 238 (1934).

damit stimmt das UV.-Spektrum des Hydrobromides dieser Verbindung mit demjenigen von Acetophenon praktisch überein¹⁾.

Schliesslich sei erwähnt, dass das N-Methyl-4-cyanopiperidin (XIII) mit Methylmagnesiumjodid ein Additionsprodukt bildet, welches bei der Hydrolyse das erwartete 1-Methyl-4-acetyl-piperidin (XVIb) liefert.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis $200 \pm 2^\circ$, darüber $\pm 3^\circ$

Isonicotinsäureamid (V). Diese Verbindung wurde nach *Prijs et al.*²⁾ durch Umsetzung von Isonicotinsäure-methylester (IV) mit wässrigem konz. Ammoniak ($d = 0,880$) in 90–95% Ausbeute erhalten. Für die anschliessende Hydrierung wurde das im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknete Rohprodukt, Smp. 156–157°, verwendet. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol, farblose Nadeln, Smp. 158,5–159°. Zur Identifikation wurden folgende, bisher nicht beschriebene Salze hergestellt: *Hydrochlorid*, aus Methanol-Wasser farblose Nadeln, Smp. 229–230°; *Pikrat*, aus Wasser gelbe, breite Nadeln, Smp. 217–218°; *Methojodid*, aus Methanol-Wasser gelbe Blättchen, Smp. 255–257°.

Isonipecotinsäureamid (VI). 50 g Isonicotinsäureamid (V) in 250 ml nach *Hess & Frahm*³⁾ gereinigtem Dioxan wurden bei 175–180° und einem Anfangsdruck von 110 atm. über ca. 10 g *Raney-Nickel*⁴⁾ hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 5 Std. beendet. Das Hydrierungsprodukt schied sich beim Abkühlen teilweise, mit dem Nickel vermischt, aus und wurde mit diesem zusammen abgenutscht. Aus diesem Gemisch wurde das Amid VI mit Methanol herausgelöst, das Nickel abfiltriert und die methanolische Lösung eingedampft. Zusammen mit dem durch Abdestillieren des Dioxans zusätzlich erhaltenen Material wurden 43,8 bis 45 g (84–86%) rohes Amid vom Smp. 105–152° gewonnen, welches direkt für die nachfolgende reduktive Methylierung verwendet werden kann. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Dioxan schmolz das Amid bei 150–152° (sintert ab 147°). Die freie Base bildete an der Luft rasch ein Carbonat und lieferte daher abweichende Analysenwerte. Bei der Titration mit 0,1-n. HCl auf Methylorange wurde ein Äquivalentgewicht von 131,5 bis 132,5 gefunden. Berechnet für VI 128,2.

Das *Pikrat* von VI wurde in Methanol hergestellt und aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Smp. 185°.

$C_{12}H_{15}O_8N_5$	Ber. C 40,34	H 4,23	N 19,60%
(357,28)	Gef. ,, 40,35	,, 4,23	,, 19,05%

1-Methyl-isonipecotinsäureamid-methojodid (VIII). 3,0 g Isonipecotinsäureamid VI wurden in 10 ml Äthanol gelöst und mit 4,0 g Methyljodid versetzt, wobei die Reaktion unter Selbsterwärmung einsetzte. Die Lösung, aus der sich allmählich Kristalle ausschieden, wurde 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann filtriert. Die schwach gelb gefärbten Kristalle, 3,46 g, zeigten einen Smp. 180–217°. Nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Äthanol verblieben 2,95 g farblose Blättchen vom Smp. 212–213°. Die Analysenwerte stimmen mit Ausnahme des Stickstoffwertes auf die Formel von 1-Methyl-isonipecotinsäureamid-methojodid VIII.

$C_8H_{17}ON_2J$	Ber. C 33,80	H 5,98	N 9,85%
(284,15)	Gef. ,, 34,10	,, 5,88	,, 8,37; 8,29%

¹⁾ Siehe exper. Teil.

²⁾ *B. Prijs, A. H. Lutz & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **31**, 571 (1948).

³⁾ *K. Hess & H. Frahm*, *B.* **71**, 2627 (1938).

⁴⁾ *H. Adkins & H. R. Billica*, *Am. Soc.* **70**, 695 (1948).

Durch Eindampfen des äthanolischen Filtrates wurden 1,96 g Öl erhalten, welches durch Kristallisation aus Isopropanol leicht gelbgefärbte Nadeln vom Smp. 155–157° lieferte. Aus der Mutterlauge wurde schliesslich noch ein Öl erhalten, das nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden konnte. Sowohl dieses Öl als auch die Kristalle vom Smp. 155–157° gaben mit äthanolischer Pikrinsäurelösung ein Pikrat vom Smp. 185°, das mit demjenigen von Isonipecotinsäureamid identisch war. Die Substanz vom Smp. 155–157° stellt demnach das Hydrojodid dieser Verbindung dar.

1-Methyl-isonipecotinsäure-methylester (XI). 30,0 g (0,22 Mol) Isonicotinsäure-methylester (IV), 50 ml abs. Aceton und 37,0 g (0,26 Mol) Methyljodid wurden gemischt. Aus der sich orange färbenden Lösung schieden sich nach kurzer Zeit orange Kristalle aus, bis sich schliesslich unter Selbsterwärmung eine harte Kristallmasse bildete. Das Gemisch wurde 48 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen, worauf die Kristalle zerkleinert und zusammen mit 50 ml Aceton 30 Min. unter Rückfluss gekocht wurden. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und die rote Kristallmasse über konz. Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute an Isonicotinsäure-methylester-methojodid (X) 60,3 g (98,5%). Davon wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert; orange Nadeln vom Smp. 176–179° (Zers.) (Lit. Smp. 183–184°¹).

60,3 g Isonicotinsäure-methylester-methojodid wurden ohne weitere Reinigung mit 250 ml abs. Methanol und 50 g wasserfreiem Triäthylamin versetzt und über ca. 10 g *Raney*-Nickel-Katalysator W5 bei 90° und 100 atm. hydriert. Die Wasserstoffaufnahme kam nach 45 Min. zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert und die blau fluoreszierende Lösung im Vakuum vorsichtig eingedampft (Badtemperatur nicht über 45°). Der teilweise kristalline Rückstand wurde im Minimum Wasser gelöst, unter Eiskühlung mit 40-proz. Kaliumcarbonatlösung stark phenolphthalein-alkalisch gemacht und das sich ausscheidende Öl in Äther aufgenommen. Die wässrige Phase wurde nochmals mit Äther extrahiert, die Ätherlösungen mit Pottasche getrocknet und eingedampft. Der zurückbleibende rohe 1-Methyl-isonipecotinsäure-methylester destillierte als farbloses Öl vom Sdp. 80–82°/12 mm; n_D^{25} 1,4510. Ausbeute 19,1 g (55,4%).

$C_8H_{15}O_2N$	Ber. C 61,12	H 9,61	N 8,91%
(157,21)	Gef. „ 61,18	„ 9,66	„ 9,13%

1-Methyl-isonipecotinsäure-methylester-methojodid wurde in Aceton hergestellt und aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 155,5–156,5°. (Lit. Smp. 193–194°¹)).

$C_9H_{18}O_2NJ$	Ber. C 36,13	H 6,07	N 4,68%
(299,16)	Gef. „ 36,48	„ 6,38	„ 3,98%

Das in Methanol hergestellte *Pikrat* von 1-Methyl-isonipecotinsäure-methylester kristallisiert in Nadeln oder häufiger in Blättchen. Beide Formen schmolzen zwischen 132–153°. Wurde das *Pikrat* 30 Min. bei 120°/0,001 mm getrocknet, so schmolzen beide Formen bei 151–153°.

1-Methyl-isonipecotinsäure-hydrochlorid (XII). 1,5 g 1-Methyl-isonipecotinsäure-methylester XI wurden in 20 ml 20-proz. wässriger HCl-Lösung 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Die wässrige Lösung wurde im Vakuum eingedampft und die sich abscheidenden Kristalle aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose, harte Blättchen, Smp. 224–226°, Ausbeute 1,53 g (89%). *Clarke et al.*²) geben für diese Verbindung den Smp. 222–225° an.

1-Methyl-isonipecotinsäureamid (IX). a) Durch Ammonolyse von 1-Methyl-isonipecotinsäure-methylester (XI): 5,0 g 1-Methyl-isonipecotinsäure-methylester wurden

¹) *J. V. Supniewski & M. Serafinówna*, Arch. Chem. Farm. **3**, 109 (1936), zitiert nach Chem. Abstr. **33**, 7301 (1939).

²) *R. L. Clarke, A. Mooradian, P. Lucas & T. J. Slauson*, A. m. Soc. **71**, 2821 (1949).

mit 25 ml bei Zimmertemperatur mit NH_3 gesättigtem Methanol (ca. 31 g Ammoniak in 100 g Methanol) im Bombenrohr 48 Std. auf 100° erhitzt. Darauf wurde im Vakuum vorsichtig eingedampft und der nahezu farblose kristalline Rückstand aus Aceton umkristallisiert. 1-Methyl-isonipecotinsäureamid kristallisiert in farblosen, glänzenden, breiten Nadeln, Smp. $200-201^\circ$ (subl.), Ausbeute 4,06 g (90%).

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ON}_2$	Ber. C 59,12	H 9,92	N 19,70%
(142,20)	Gef. „ 58,99	„ 9,82	„ 19,52%

Die Verbindung ist löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, unlöslich in Äther; die wässrige Lösung reagiert phenolphthalein-alkalisch. Aus der Mutterlauge wurden 0,31 g gelbes Öl isoliert, dessen Pikrat mit demjenigen von 1-Methyl-isonipecotinsäuremethylester identisch war. Wurde das Reaktionsgemisch 17 Std. auf 100° erhitzt, so war die Ausbeute an Amid 55%, bei 72stündigem Stehen bei Zimmertemperatur 23%. Das in Methanol hergestellte und aus Äthanol in farblosen Blättchen kristallisierende *Methojodid* zeigte den Smp. $212-213^\circ$ und schmolz mit dem durch Umsetzung von Isonipecotinsäureamid VI mit Methyljodid erhaltenen Produkt ohne Depression. Das in Äthanol hergestellte und aus Äthanol in büscheligen, gelben Nadeln kristallisierende *Pikrat* schmolz bei $191,5-192^\circ$.

b) Durch reduktive Methylierung von Isonipecotinsäureamid (VI)¹⁾: 40,0 g Isonipecotinsäureamid wurden in 150 ml Methanol gelöst und mit 25 ml 40-proz. Formalinlösung (0,30 Mol) versetzt. Unter Selbsterwärmung trat die Reaktion ein, wobei sich nach kurzer Zeit ein flockiger Niederschlag bildete. Dieses Reaktionsgemisch wurde noch 4 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt, mit *Raney-Nickel* Katalysator W5 und 50 ml Methanol versetzt und bei Zimmertemperatur unter gewöhnlichem Druck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 1 Std. beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der farblose, kristalline Rückstand von 1-Methyl-isonipecotinsäureamid wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert, Smp. $196-198^\circ$, Ausbeute 39 g (88%). Nochmaliges Umkristallisieren einer Probe aus Aceton erhöhte den Smp. auf $200-201^\circ$, worauf mit dem unter a) erhaltenen Produkt keine Depression eintrat.

1-Methyl-4-cyano-piperidin (XIII). 30,0 g 1-Methyl-isonipecotinsäureamid (IX) wurden in 120 ml trockenem Benzol suspendiert und mit 60 ml frisch destilliertem Thionylchlorid übergossen. Unter Selbsterwärmung bildete sich über der Benzollösung eine schmierige Masse. Das Ganze wurde unter wiederholtem kräftigem Schütteln²⁾ während 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Die schmierige obere Schicht färbte sich allmählich gelb und sank schliesslich im Laufe von ca. 2 Std. als dunkelbraunes Öl auf den Boden des Kolbens. Nach beendeter Reaktionszeit wurden überschüssiges Thionylchlorid und Benzol im Vakuum entfernt, zweimal je 20 ml Benzol zugegeben und erneut abdestilliert. Der Rückstand, eine braunschwarze, zähe Masse, wurde in möglichst wenig Eiswasser gelöst und dann mit 50-proz. Kaliumcarbonatlösung stark phenolphthalein-alkalisch gemacht. Das sich ausscheidende Öl wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung über Pottasche getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende dunkelbraune Öl wurde im Vakuum destilliert. Ohne Vorlauf destillierte 1-Methyl-4-cyano-piperidin als farbloses Öl vom Sdp. $85-88^\circ/14$ mm, n_D^{25} 1,4603. Ein geringer Rückstand verharzte bei weiterem Erwärmen. Ausbeute bei mehreren Ansätzen 17,6–18,9 g (67–72%).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2$	(124,18)	Ber. N 22,56%	Gef. N 22,59%
-------------------------------------	----------	---------------	---------------

1-Methyl-4-cyano-piperidin ist eine farblose, äther- und wasserlösliche Flüssigkeit mit Amingeruch. Eine wässrige Lösung reagiert phenolphthalein-alkalisch. Das in Äthanol hergestellte *Pikrat* wurde zur Analyse dreimal aus Methanol unter Zusatz von wenig

¹⁾ *W. S. Emerson*, „Organic Reactions“ Bd. IV, 174, *J. Wiley & Sons*, New York 1948.

²⁾ Die Ausbeute hängt wesentlich davon ab.

Wasser umkristallisiert. Feine gelbe Nadeln, die bei 220° zu sublimieren beginnen und bei 245–247° unter Zersetzung schmelzen.

$C_{13}H_{15}O_7N_5$	Ber. C 44,19	H 4,28	N 19,83%
(353,31)	Gef. „ 44,29	„ 4,42	„ 19,53%

4-Cyano-piperidin (VII). 4,0 g Isonipicotinsäureamid (VI) wurden mit 20-proz. wässriger HCl-Lösung bis zur kongosauren Reaktion versetzt und im Vakuum zur vollständigen Trockne eingedampft. Zum sehr fein gepulverten Hydrochlorid (5,1 g) wurde eine Lösung von 15 ml $SOCl_2$ in 20 ml abs. Benzol gegeben und unter gelegentlichem Schütteln 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das braune, schmierige Reaktionsprodukt wurde wie beim vorhergehenden Versuch aufgearbeitet, wobei 1,0 g eines braunen Öles zurückblieben. Dieses wurde bei einer Badtemperatur von 105–110° und 11 mm in einem Molekularkolben destilliert. Es wurden so 0,41 g hellgelbes Öl erhalten, während der Rest verharzte. Vom Destillat wurde ein Pikrat bereitet, welches zur Analyse viermal aus Äthanol unter Zusatz von einigen Tropfen Wasser umkristallisiert wurde. Das Pikrat von 4-Cyano-piperidin bildet feine, gelbe Nadeln, Smp. 212–214°.

$C_{12}H_{13}O_7N_5$	Ber. C 42,48	H 3,86	N 20,64%
(339,24)	Gef. „ 42,47	„ 3,77	„ 20,64%

1-Methyl-4-propyl-4-cyano-piperidin (XIV). Die gesamte Reaktion wurde unter Stickstoff durchgeführt. In einem mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Stickstoffeinleitungsrohr versehenen Kolben wurden unter Feuchtigkeitsausschluss 4,9 g (0,213 Atome) pulverisiertes Natrium unter 60 ml abs. Benzol vorgelegt. Bei 40° wurden dann 12,0 g (0,106 Mol) Chlorbenzol zugegeben. Nach ca. 1,5-stündigem Rühren bei 40° setzte eine exotherme Reaktion ein, welche durch Kühlen bei 30° gehalten wurde. Nach 2 Std. war die Reaktion beendet und das Natrium hatte sich in ein schwarzes Pulver verwandelt. Das Rühren wurde noch 15 Std. bei 20° fortgesetzt.

Zum gebildeten Phenylnatrium wurden 12,4 g (0,10 Mol) 1-Methyl-4-cyano-piperidin (XIII) im Laufe von 10 Min. zugetropft, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches durch Kühlen dauernd auf 20° gehalten wurde. Nach weiteren 1¼ Std. bei 20° wurden unter Kühlen auf 8 bis 10° 12,5 g (0,1 Mol) n-Propylbromid im Laufe von 45 Min. zugetropft. Nach beendeter Zugabe, während welcher starkes Kühlen notwendig war, sank die Temperatur des schwarzen, gallertigen Reaktionsgemisches. Dieses wurde noch 10 Min. bei 10° und 30 Min. bei 20° weitergerührt.

Unter Kühlen wurde anschliessend mit 3 ml Äthanol und dann mit 50 ml Wasser versetzt, die beiden Schichten im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Lösung noch dreimal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Benzol- und Ätherlösungen wurden über K_2CO_3 getrocknet und auf dem Dampfbad vorsichtig eingedampft. Der ölige, hellbraune Rückstand, unter 12 mm fraktioniert, lieferte a) 3,60 g, Sdp. 106–115°; b) 6,07 g, Sdp. 115–116°; c) 1,25 g, Sdp. 116–145°; d) 1,15 g, Sdp. 148–161°; e) 4,5 g eines braunen, öligen Rückstandes. Nochmalige Destillation der Fraktionen a, b und c bei 12 mm lieferte 10,3 g (62%) rohes XIV, Sdp. 112–117°¹⁾.

Obige Base XIV wurde zur Reinigung durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in ihre ätherische Lösung als kristallisiertes Hydrochlorid gefällt; aus Isopropanol farblose Blättchen, Smp. 245–247° unter Subl. Das Hydrochlorid von XIV wurde auf üblichem Wege in die freie Base verwandelt, Sdp. 114,5–115°/14 mm, $n_D^{27,5}$ 1,4582.

Das Pikrat von XIV wurde in Äthanol hergestellt und zur Analyse aus Methanol unter Zusatz von wenig Wasser kristallisiert, Smp. 230–232° (Zers.).

$C_{16}H_{21}O_7N_5$	Ber. C 48,60	H 5,35	N 17,72%
(395,37)	Gef. „ 48,72	„ 5,41	„ 17,81%

1) Die rohe Base XIV löste sich in 2-n. HCl bis auf eine geringe Menge Kristalle, welche sich als Diphenyl, Smp. 69–70°, erwiesen.

Pikrat von 1-Methyl-4-benzoyl-piperidin (XVIa). Obiger Rückstand e) der ersten Destillation wurde im Hochvakuum bei 0,02 mm destilliert, wobei bei einer Badtemperatur von 127—175° 1,77 g viskoses Öl übergingen und der Rest verharzte. Das Destillat lieferte mit äthanolischer Pikrinsäure ein einheitliches *Pikrat*. Aus Methanol unter Zusatz von wenig Wasser dünne gelbe Nadeln, Smp. 204—206°.

$C_{19}H_{20}O_8N_4$	Ber. C 52,80	H 4,66	N 12,97%
(432,28)	Gef. „ 52,98	„ 4,79	„ 12,27%

Das aus mehreren Ansätzen gewonnene rohe Keton XVIa wurde über sein hygroskopisches Hydrochlorid gereinigt. Die freie Base stellte ein farbloses Öl dar, Sdp.₁₃ 160—163°, welches nach längerem Stehen kristallisierte. Farblose Nadeln, Smp. 35—37°.

Das *Hydrobromid* wurde durch Einleiten von HBr in die ätherische Lösung der Base erhalten. Aus Isopropanol farblose Blättchen, Smp. 211—212°.

$C_{13}H_{18}ONBr$ (284,17)	Ber. C 54,94	H 6,38%	Gef. C 54,72	H 6,40%
-----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

UV.-Absorptionsspektrum des Hydrobromides von XVIa in 95-proz. Äthanol: λ_{\max} 245 m μ , log ϵ 4,15; λ_{\max} 281 m μ , log ϵ 3,05¹⁾.

1-Methyl-4-acetyl-piperidin (XVIb). Eine Lösung von 9,0 g (0,063 Mol) Methyljodid in 10 ml abs. Äther wurde in einer N₂-Atmosphäre unter Rühren zu 1,6 g (0,07 Atome) Magnesiumspänen unter 50 ml abs. Äther getropft. Nach beendeter Reaktion wurde noch 15 Min. unter Rückfluss gekocht und darauf eine Lösung von 5,5 g (0,044 Mol) 1-Methyl-4-cyano-piperidin (XIII) in 5 ml abs. Äther unter gutem Rühren zugegeben, wobei sich fast momentan ein grauer Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Std. stehengelassen, der Äther abdestilliert und der Rückstand mit 75 ml abs. Benzol versetzt. Nach Kochen unter Rückfluss während 3 Std. wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit 100 ml 6-n. HCl versetzt und 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Dann wurde im Vakuum vollständig eingedampft, der Rückstand mit konz. Pottasche-Lösung versetzt und die freigesetzte Base gründlich mit Äther extrahiert. Das nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über K₂CO₃ und Eindampfen hinterbliebene Öl wurde bei 11 mm destilliert und lieferte 4,45 g (70%) XVIb, Sdp. 84—85°. Aus diesem wurde das *Pikrat* gebildet; gelbe Blättchen, Smp. 161—163°.

$C_{14}H_{18}O_8N_4$	Ber. C 45,40	H 4,90	N 15,13%
(370,32)	Gef. „ 45,48	„ 4,76	„ 15,19%

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Herr E. Thommen) ausgeführt.

SUMMARY.

1-Methyl-4-cyano-piperidine (XIII), an intermediate in the synthesis of 4-substituted quinuclidines, has been prepared and its alkylation at the 4-position studied.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ Acetophenon absorbiert maximal bei 240 und 278 m μ , log ϵ 4,11 resp. 3,04; E. A. Braude, Annual Reports **42**, 105 (1945).